



#4030

**PATENT APPLICATION****IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re application of

Junko KUDO, et al.

Appln. No.: 10/076,448

Group Art Unit: Not assigned

Confirmation No.: 9880

Examiner: Not assigned

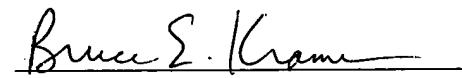
Filed: February 19, 2002

For: OPTICALLY ACTIVE 4-(TERT-BUTOXYCARBONYL) PIPERAZINE COMPOUND,  
AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME**SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT**Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

Submitted herewith is a certified copy of the priority document on which a claim to priority was made under 35 U.S.C. § 119. The Examiner is respectfully requested to acknowledge receipt of said priority document.

Respectfully submitted,

  
\_\_\_\_\_  
Bruce E. Kramer  
Registration No. 33,725 for  
J. Frank Osha  
Registration No. 24,625SUGHRUE MION, PLLC  
2100 Pennsylvania Avenue, N.W.  
Washington, D.C. 20037-3213  
Telephone: (202) 293-7060  
Facsimile: (202) 293-7860

Enclosures: Japan 2001-046390

Date: May 14, 2002



国特許  
JAPAN PATENT OFFICE

J. Kudo et al.  
10/076, 448  
Filed 2/19/02  
468586  
10f1

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2001年 2月 22日

出願番号

Application Number:

特願 2001-046390

出願人

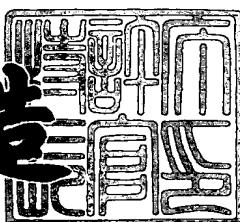
Applicant(s):

住友化学工業株式会社

2001年 2月 21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特 2001-3111361

【書類名】 特許願

【整理番号】 P152551

【提出日】 平成13年 2月22日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D295/08

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 工藤 順子

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 平田 紀彦

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 吉田 大泰

【特許出願人】

【識別番号】 000002093

【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100093285

【弁理士】

【氏名又は名称】 久保山 隆

【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

【識別番号】 100094477

【弁理士】

【氏名又は名称】 神野 直美

【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

【識別番号】 100113000

【弁理士】

【氏名又は名称】 中山 亨

【電話番号】 06-6220-3405

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010238

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9903380

【ブルーフの要否】 要

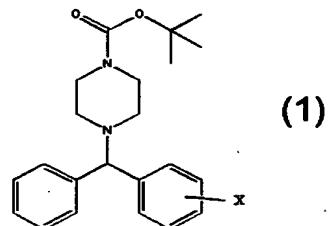
【書類名】 明細書

【発明の名称】 4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体  
 、その光学活性な酸付加塩、それらの製造法、およびそれらを用いる光学活性な  
 1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンの製造法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式（1）



（式中、Xは、塩素原子、C1-C3アルキル基またはC1-C3アルコキシ基を示す。）

で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体、その対掌体、およびそれらを任意の割合で含む混合物。

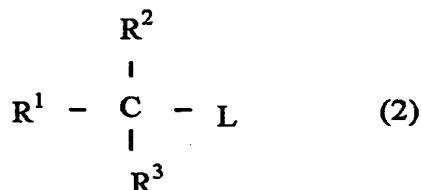
【請求項2】

一般式（1）で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体のXが、4-クロロ置換である請求項1に記載の誘導体、その対掌体、およびそれらを任意の割合で含む混合物。

。

【請求項3】

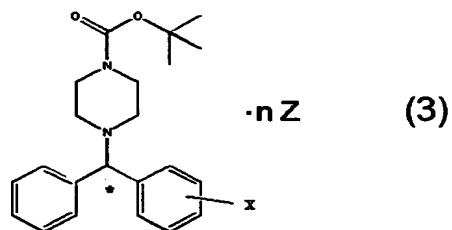
一般式（1）で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体と一般式（2）



（式中、Lは、-COOHまたは-SO<sub>3</sub>Hを示し、R<sup>2</sup>は、水素原子または水酸基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>は、同一または相異なり、水素原子、水酸基、カルボキシ基

、ハロゲン原子、アリールカルボニルオキシ基、（水酸基、ハロゲン原子、アリールカルボニルオキシ、カルボキシ、アリールアミノカルボニル）で置換されていてもよいアルキル基；（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ）で置換されていてもよいアリール基；（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基）で置換されていてもよいアラルキル基、（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基）で置換されていてもよいアリールオキシ基、（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基）で置換されていてもよい環状アルキルオキシ基；（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基、フェニルカルボニルアミノ）で置換されていてもよい環状アルキル基を示し；R<sup>1</sup>とR<sup>3</sup>が結合して、（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基）で置換されていてもよい環状アルキル基を示し、R<sup>1</sup>とR<sup>3</sup>が結合して、（アルキル基、アルコキシ、ハロゲン原子）で置換されていてもよいヘテロ環を示す。）

で示される光学活性な酸とからなる一般式（3）



（式中、Xは前記と同じ意味を表わし、\*は不齊炭素原子を示し、Zは一般式（2）で示される光学活性な酸を示し、nは1または2の整数を示す。）

で示される光学活性な4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩。

#### 【請求項4】

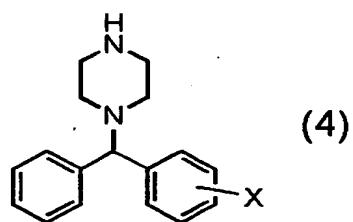
一般式（2）で示される酸が光学活性O、O' -ジベンゾイル酒石酸である請求項3に記載の光学活性な酸付加塩。

#### 【請求項5】

一般式（1）および一般式（3）におけるXが、4-クロロ置換である請求項3または4に記載の酸付加塩。

#### 【請求項6】

一般式（4）



(式中、Xは前記と同じ意味を表わす。)

で示される1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンと式（5）



で示されるジ-tert-ブチルジカルボネートとを反応させることを特徴とする一般式（1）で示される4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体の製造法。

【請求項7】

一般式（1）で示される4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体のそれぞれの対掌体を任意の割合で含む混合物と一般式（2）で示される光学活性な酸とを反応させることを特徴とする一般式（3）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩の製造法。

【請求項8】

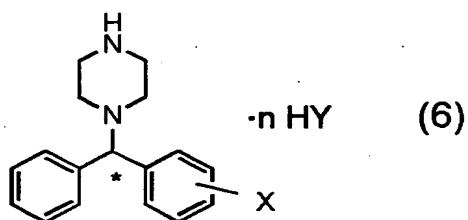
一般式（3）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩を再結晶することにより光学純度を向上させることを特徴とする一般式（3）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジンの光学活性な酸付加塩の製造法。

【請求項9】

一般式（3）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩を塩基で処理することを特徴とする一般式（1）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジンの製造法。

【請求項10】

一般式（1）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体を酸で処理することを特徴とする一般式（6）

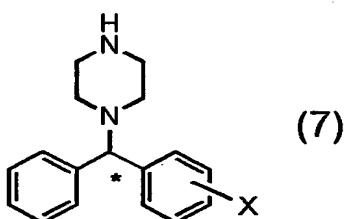


(式中、X、\*およびnは前記と同じ意味を表わし、Yはハロゲン原子、-OSO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCOCF<sub>3</sub>、-OCOCH<sub>3</sub>、-OCOHを示す。)

で示される光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンの酸付加塩の製造法。

【請求項11】

一般式（1）で示される光学活性な4-[tert-ブトキシカルボニル]ピペラジン誘導体を酸で処理した後、塩基で処理することを特徴とする一般式（7）



(式中、Xおよび\*は前記と同じ意味を表わす。)

で示される光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬等の中間体、具体的には、例えば特開平7-2816号公報に記載の抗アレルギー剤の中間体として有用な化合物である光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンの製造法に関する。さらにこの化合物の製造上有用である1-[（置換フェニル）フェニルメチル]-4-[tert-ブトキシカルボニル]ピペラジンおよびその酸付加塩、およびその製造法に関する。

【0002】

## 【従来の技術】

光学活性な 1 - [ (置換フェニル) フェニルメチル] ピペラジンの従来の製造方法として、英國特許第 2225321 号明細書にラセミの 1 - [ (4 - クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンを光学活性な酒石酸と作用させ塩を形成することによる光学分割を行う方法が記載されている。

また、特開平 7-2816 号公報にラセミの (4 - クロロフェニル) フェニルメチルアミンを光学活性な酒石酸と作用させ塩を形成することによる光学分割を行った後、N, N-ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メチルベンゼンスルホンアミドと反応させ 1 - [ (4 - クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [ (4 - メチルフェニル) スルホニル] ピペラジンとし、次いで 4 - メチルベンゼンスルホニル基を除去する方法が記載されている。

前者の方法は分割収率が 13% と低収率であり、また後者は高価な反応試剤を複数必要とし煩雑な製造法であるなどの問題点があった。

## 【0003】

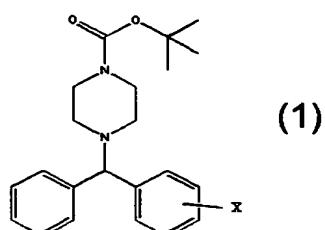
## 【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは比較的安価で工業的に容易に入手可能な試剤を用い、効率よく光学活性な 1 - [ (4 - クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンを得ることができる化合物を開発すべく銳意検討した結果、ラセミの 1 - [ (4 - クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンから容易に製造でき、優れた効率で光学分割可能で、次いで容易に目的物に誘導し得る新規な化合物を見出し、本発明に至った。

## 【0004】

## 【課題を解決するための手段】

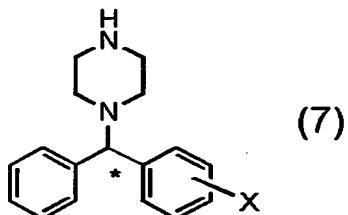
すなわち本発明は、一般式 (1)



(式中、X は、塩素原子、C1 - C3 アルキル基またはC1 - C3 アルコキシ基

を示す。)

で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体のそれぞれの対掌体、およびそれらを任意の割合で含む混合物、およびそれらの光学活性な酸付加塩、およびそれらの製造法、さらにはそれらを用いる一般式(7)



(式中、Xおよび\*は前記と同じ意味を表わす。)

で示される光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンの製造法を提供するものである。

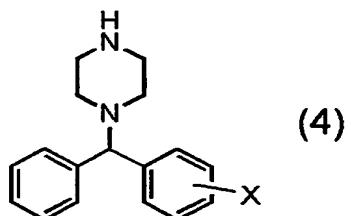
#### 【0005】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の原料である一般式式(4)

一般式(4)



(式中、Xは前記と同じ意味を表わす。)

で示されるラセミの1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジン誘導体は、例えば、特開平4-154736号公報または特公昭61-35189号公報に記載の方法に準じて得ることができるが、この方法に限定されるわけではなく、他の方法により得られたものでも使用することができる。

#### 【0006】

本発明の一般式(1)で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体は一般式(4)で示される1-[（置換フェニル）フェニルメチル

] ピペラジンとジ-*tert*-ブチルジカーボネートを塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

## 【0007】

かかるジ-*tert*-ブチルジカーボネートの使用量は一般式(4)で示される1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンに対して通常0.5~1.0モル倍、好ましくは1~5モル倍程度の範囲である。

## 【0008】

かかる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩などの無機塩基や、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、N-メチルピペラジン、N-メチルモルホリン、N-メチルイミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基などが挙げられる。これらの塩基は単独もしくは2種類以上を混合して用いてもよい。

塩基の使用量はジ-*tert*-ブチルジカーボネートに対して通常0.01~1.0モル倍、好ましくは0.1~5モル倍程度の範囲である。

## 【0009】

反応は通常、溶媒中で行われる。かかる溶媒として例えば、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、1-クロロブタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジグライム、トリグライムなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、1-ブロパノール、2-ブロパノール、*tert*-ブタノールなどのアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、水などが挙げられる。これらの溶媒は単独もしくは2種類以上を混合して用いられ、その使用量

は特に制限されるものではないが、一般式(4)で示される1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンに対して通常0.5～100重量倍、好ましくは1～30重量倍の範囲である。

## 【0010】

反応は溶媒中、通常、一般式(4)で示される1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンとジ-tert-ブチルジカルボネートおよび塩基を混合することにより達成される。

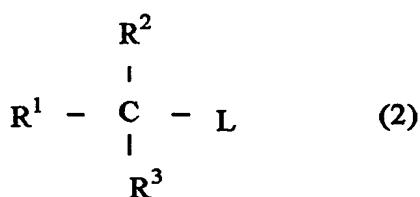
反応温度は、通常-50～100℃の範囲であり、好ましくは0～50℃程度の範囲である。

## 【0011】

かかる反応の後、得られた一般式(1)で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体はそのまま溶液状態で次の反応に使用することも可能であるが、これを取り出すには例えば、水と分離可能な有機溶媒と水とを用い、水層を分液することにより有機層から塩基成分を除去した後、溶媒を留去すればよい。また、溶媒中冷却することにより結晶化させろ過により取り出すことも可能である。

## 【0012】

本発明の一般式(3)で示される光学活性な4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩は、かくして得られた一般式(1)で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体と一般式(2)



(式中、Lは、-COOHまたは-SO<sub>3</sub>Hを示し、R<sup>2</sup>は、水素原子または水酸基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>は、同一または相異なり、水素原子、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、アリールカルボニルオキシ基、(水酸基、ハロゲン原子、アリールカルボニルオキシ、カルボキシ、アリールアミノカルボニル)で置換されて

いてもよいアルキル基；（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ）で置換されていてもよいアリール基；（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基）で置換されていてもよいアラルキル基、（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基）で置換されていてもよいアリールオキシ基、（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基）で置換されていてもよい環状アルキルオキシ基；（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基、フェニルカルボニルアミノ）で置換されていてもよい環状アルキル基を示し；R<sup>1</sup>とR<sup>3</sup>が結合して、（ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、水酸基）で置換されていてもよい環状アルキル基を示し、R<sup>1</sup>とR<sup>3</sup>が結合して、（アルキル基、アルコキシ、ハロゲン原子）で置換されていてもよいヘテロ環を示す。）

で示される光学活性な酸とを作用させることにより製造できる。

#### 【0013】

一般式（2）で示される酸の具体例としては、例えばL-酒石酸、L-O, O'-ジベンゾイル酒石酸、(S)-2-クロロプロピオン酸、(S)-2-フェニルプロピオン酸、(S)-2-フェノキシプロピオン酸、(S)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸、(S)-2, 3-ジフェニルプロピオン酸、L-マンデル酸、(S)-3-クロロマンデル酸、L-乳酸、L-リンゴ酸、(2R, 3R)-タートラニル酸、(S)-2-(4-クロロフェニル)イソ吉草酸、(1R, 3R, 4R, 5R)-キナ酸、(S)-2-ベンジルこはく酸、(S)-テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、(1R, 2S)-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸、(1R, 2R, 5R)-メントキシ酢酸、(1R, 3S)-樟脑酸、(1R)-10-樟脑スルホン酸、(1R)-3-プロモ樟脑-8-スルホン酸およびそれらの光学異性体などが挙げられる。

かかる酸が光学活性なものを用いた場合一般式（1）で示される4-(tert-ブリトキシカルボニル)ピペラジン誘導体の一方の対掌体と光学活性な酸との付加塩が優先的に析出するので、分離することができる。

#### 【0014】

かかる光学活性な酸の使用量は一般式（1）で示される4-(tert-ブリトキシカルボニル)ピペラジン誘導体に対して通常0.1～10モル倍、好ましく

は0.3～3モル倍程度の範囲である。

【0015】

反応は通常、溶媒中で行われる。かかる溶媒として例えば、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、1-クロロブタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジグライム、トリグライムなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、水などが挙げられる。これらの溶媒は単独もしくは2種類以上を混合して用いられ、その使用量は特に制限されるものではないが、式(1)で示される1-[4-クロロフェニル]フェニルメチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンに対して通常0.5～100重量倍、好ましくは1～30重量倍の範囲である。

【0016】

反応は溶媒中、一般式(1)で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体と一般式(2)で示される酸を混合することにより行われる。反応温度は、通常-50～100℃の範囲であり、好ましくは0～50℃程度の範囲である。

【0017】

かかる反応の後、得られた一般式(3)で示される光学活性な4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩を取り出すには、通常の方法、例えばろ過により容易に取り出すことができる。

また、光学活性な酸を用いた場合、一般式(1)で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体の他方の対掌体はろ過操作後のろ液に含まれており、例えばかかる溶媒を留去する方法などで容易に取り出すことができる。

## 【0018】

かくして得られた一般式(3)で示される光学活性な4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩としては、1-[ (4-クロロフェニル)フェニルメチル] - 4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンと例えばL-酒石酸、L-O, O'-ジベンゾイル酒石酸、(S)-2-クロロプロピオン酸、(S)-2-フェニルプロピオン酸、(S)-2-フェノキシプロピオン酸、(S)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸、(S)-2, 3-ジフェニルプロピオン酸、L-マンデル酸、(S)-3-クロロマンデル酸、L-乳酸、L-リンゴ酸、(2R, 3R)-タートラニル酸、(S)-2-(4-クロロフェニル)イソ吉草酸、(1R, 3R, 4R, 5R)-キナ酸、(S)-2-ベンジルこはく酸、(S)-テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、(1R, 2S)-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸、(1R, 2R, 5R)-メントキシ酢酸、(1R, 3S)-樟脑酸、(1R)-10-樟脑スルホン酸、(1R)-3-プロモ樟脑-8-スルホン酸およびそれらの光学異性体などの1または2付加塩が挙げられる。

さらに、上記において、1-[ (4-クロロフェニル)フェニルメチル] - 4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンの(4-クロロ)が、他の置換クロロ、C1-C3アルキル基もしくはC1-C3アルコキシ基に置き換わったものが挙げられる。

これらは一般式(1)で示される4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンおよび光学活性な酸のそれぞれの光学異性体を任意の割合で含んでいてよい。

なかでも、1-[ (4-クロロフェニル)フェニルメチル] - 4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンと光学活性なL-O, O'-ジベンゾイル酒石酸との塩が好ましい分割性を示す。

## 【0019】

本発明の一般式(3)で示される光学活性な4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩は必要に応じて、溶媒中再結晶する

ことにより光学純度を向上させることもできる。

再結晶は一般式（3）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩を溶媒に溶解させた後、たとえば冷却することにより結晶として取り出すことができる。

また、結晶化を促進するためにかかる反応混合物に一般式（3）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩が溶けにくい溶媒（貧溶媒）を添加することもできる。

#### 【0020】

かかる溶解溶媒として例えば、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、1-クロロブタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジグライム、トリグライムなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、水などが挙げられる。これらの溶媒は単独もしくは2種類以上を混合して用いられ、その使用量は特に制限されるものではないが、一般式（3）で示される1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンの酸付加塩に対して通常0.5~100重量倍、好ましくは1~30重量倍の範囲である。

#### 【0021】

かかる溶解温度は、かかる溶液の沸点以下であり通常0~120℃、好ましくは20~100℃程度の範囲である。

また、冷却温度は、かかる溶液の凝固点以上で通常-80~50℃、好ましくは-50~30℃程度の範囲である。

#### 【0022】

結晶化を促進するため反応混合物に添加する貧溶媒として例えば、トルエン、ベ

ンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、1-クロロブタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジグライム、トリグライムなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などが挙げられる。その使用量は特に制限されるものではないが、一般式(3)で示される光学活性な1-[ (4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンの光学活性な酸付加塩に対して通常0.5~100重量倍、好ましくは1~30重量倍の範囲である。

#### 【0023】

かかる再結晶の後、得られた一般式(3)で示される光学活性な1-[ (4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンの光学活性な酸付加塩を取り出すには、通常の方法、例えばろ過により取り出すことが容易にできる。

かかる再結晶は2回以上繰り返して実施してもよく、再結晶の回数が増えるほど光学純度は向上する。

#### 【0024】

かくして得られた一般式(3)で示される光学活性な4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩は塩基で処理することにより、容易に一般式(1)で示される光学活性な4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン誘導体に誘導することができる。

#### 【0025】

かかる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩などの無機

塩基や、ジエチルアミン、トリエチルアミンなどの有機塩基などが挙げられる。

かかる塩基の使用量は一般式（3）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩に対して通常0.5～30モル倍、好ましくは1～5モル倍程度の範囲である。

#### 【0026】

反応は通常、溶媒中で行われる。かかる溶媒として例えば、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、1-クロロブタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジグライム、トリグライムなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、水などが挙げられる。これらの溶媒は単独もしくは2種類以上を混合して用いられ、その使用量は特に制限されるものではないが、一般式（3）で示される光学活性な1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンの光学活性な酸付加塩に対して通常0.5～100重量倍、好ましくは1～30重量倍の範囲である。

#### 【0027】

反応は溶媒中、一般式（3）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体の光学活性な酸付加塩と塩基を混合させた後、水と分離可能な有機溶媒と水とを用いて水層を分液することにより有機層から光学活性な酸と塩基成分を除去すればよい。

反応温度は、通常-50～100℃の範囲であり、好ましくは0～50℃程度の範囲である。

#### 【0028】

かかる反応の後、得られた一般式（1）で示される光学活性な4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン誘導体はそのまま溶液状態で次の反応に使用す

ることも可能であるが、これを取り出すには例えば溶媒を留去すればよい。また、かかる溶液中冷却することにより結晶化させろ過により取り出すことも可能である。

## 【0029】

かくして得られた一般式(1)で示される光学活性な4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体は酸と反応させることにより容易にtert-ブトキシカルボニル基を除去でき、一般式(7)で示される光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンもしくは一般式(6)で示される光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンの酸付加塩に誘導することができる。

## 【0030】

かかる酸としては、例えば塩化水素、臭化水素、硫酸などの無機酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、蟻酸などの有機酸などが挙げられる。

かかる酸の使用量は特に制限されるものではないが、一般式(1)で示される光学活性な4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体に対して通常0.1～50モル倍、好ましくは1～30モル倍の範囲である。

## 【0031】

反応は通常、溶媒中で行われる。かかる溶媒として例えば、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、1-クロロブタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジグライム、トリグライムなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、アセトニトリルなどのニトリル類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、水などが挙げられる。これらの溶媒は単独もしくは2種類以上を混合して用いられ、その使用量は特に制限されるものではないが、一般式(1)で示される光学活性な4-(tert-

ブトキシカルボニル) ピペラジン誘導体に対して通常0.5~100重量倍、好ましくは1~30重量倍の範囲である。

## 【0032】

反応は溶媒中、一般式(1)で示される光学活性な4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン誘導体と酸を混合することにより行われる。

反応温度は、通常-20~100℃の範囲であり、好ましくは0~80℃の範囲である。

## 【0033】

かかる反応の後、一般式(6)で示される光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンの酸付加塩を得る場合は、析出している結晶をろ過して取り出せばよい。

また、一般式(7)で示される光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンを取り出すには例えば、塩基性水溶液を加え、混合した後、水と分離可能な有機溶媒と水とを用いて、水層を分液することにより有機層から酸成分を除去した後、溶媒を留去すればよい。また、かかる溶液を冷却することにより結晶化させろ過により取り出すことも可能である。

## 【0034】

## 【発明の効果】

本発明の方法によれば、医薬等の中間体として有用な光学活性な1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンをラセミの1-[（置換フェニル）フェニルメチル]ピペラジンから効率よく容易に製造することができる。

## 【0035】

## 【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0036】

## 実施例1

ラセミの1-[（4-クロロフェニル）フェニルメチル]ピペラジン100.0g (348.7mmol) とトルエン1000g とジ-tert-ブチルジカ

ルボネット 98.9 g (453.3 mmol) と水 200 g を加え、35℃まで昇温した。27%水酸化ナトリウム水溶液 67.2 g (453.3 mmol) を同温で2時間かけて滴下し、同温で3時間攪拌した。得られた反応混合物の水層を分離した後、水 200 g を加え洗浄し、水層を分離した。溶媒 838 g を留去させた後、n-ヘプタン 877 g を加え 64℃まで昇温し、次いで 0℃まで 6.5 時間かけて冷却した。同温で2時間保温した後、得られた結晶をろ別し、冷却した n-ヘプタン/トルエン (10/1 (w/w)) 270 g で結晶を洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥させ、ラセミの 1-[ (4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン 118.6 g (306.6 mmol、収率 87.9%) を得た。

融点: 136.5~137.2℃

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38~7.23 (m, 9H), 4.20 (s, 1H), 3.43~3.40 (m, 4H), 2.33~2.30 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

### 【0037】

#### 実施例 2

ラセミの 1-[ (4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン 40.0 g (103.4 mmol) とトルエン 400 g を混合、溶解させた溶液に、D-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸 37.0 g (103.4 mmol) とメタノール 25 g からなる溶液を 30℃ で加えた。(-)-1-[ (4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2D-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩 0.02 g を種晶として加えた後、同温でトルエン 400 g を 2 時間かけて滴下した。同温で 1 時間攪拌した後、0℃まで 3 時間かけて冷却した。同温で 2 時間保温した後、得られた結晶をろ別し、トルエン 80 g で結晶を洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥させ、(-)-1-[ (4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2D-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩 40.5 g (36.7 mmol、収率 35.5%) を得た。結晶中の (-)-1-[ (4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンの収率は 30.5% である。

ルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンの光学純度は 70. 9% ee であった。

## 【0038】

## 実施例3

ラセミの 1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン 1. 50 g (3. 88 mmol) とトルエン 15. 0 g を混合、溶解させた溶液に、D- (+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸 1. 39 g (3. 88 mmol) とメタノール 0. 9 g からなる溶液を 30°C で加えた。 (-)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2D- (+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩を種晶として加えた後、同温でトルエン 1. 50 g を 0. 5 時間かけて滴下した。 0°C まで 3 時間かけて冷却した後、得られた結晶をろ別し、トルエンで結晶を洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥させ、 (-)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2D- (+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩 1. 34 g (12. 1 mmol、収率 31. 3%) を得た。結晶中の (-)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンの光学純度は 78. 1% ee であった。

## 【0039】

## 実施例4

(-) -1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2D- (+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩 40. 0 g (36. 2 mmol、光学純度 70. 9% ee) をアセトニトリル 120 g に加え、50°C に昇温し、これを溶解させた。この溶液を 45°C まで冷却し、 (-)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2D- (+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩を種晶として加えた後、同温で 1 時間攪拌し、続いて 0°C まで 8 時間かけて冷却した。得られた結晶をろ別し、トルエン/アセトニトリル: 5/1 (v/v) で結晶を洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥させ、 (-)-1- [(

4-クロロフェニル)フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン・2D-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩33.7g(30.5mmol、収率84.3%)を得た。結晶中の(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンの光学純度は91.0%eeであった。

## 【0040】

## 実施例5

(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン・2D-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩2.04g(1.85mmol、光学純度90.6%ee)をアセトニトリル6.12gに加え、50℃に昇温し、これを溶解させた。この溶液を45℃まで冷却し、(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン・2D-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩を種晶として加えた後、同温で1時間攪拌し、続いて0℃まで8時間かけて冷却した。得られた結晶をろ別し、トルエン/アセトニトリル:5/1(v/v)で結晶を洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥させ、(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン・2D-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩1.79g(1.62mmol、収率87.8%)を得た。結晶中の(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンの光学純度は98.2%eeであった。

融点: 136.3~137.6℃

## 【0041】

## 実施例6

(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル] -4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン・2D-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸塩1.50g(1.36mmol、光学純度98.2%ee)をトルエン15gに懸濁させ、2.8%水酸化ナトリウム水溶液7.8g(5.44mmol)を20℃で加え、同温で30分間攪拌した。得られた反応混合物の水層を分離し

た後、さらに1%水酸化ナトリウム水溶液7.8g(1.95mmol)を同温で加え、30分間攪拌した。水層を分離した後、水7.8gを加え洗浄し、水層を分離した。得られた油層の溶媒を留去し、(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンを結晶として0.474g(1.22mmol、収率90.0%)で得た。光学純度は98.4%eeであった。

融点：157.1～158.5℃

旋光度：[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>-7.0°(c=0.2, トルエン)

### 【0042】

#### 実施例7

塩化水素ガス7.38g(202.4mmol)を酢酸エチル43.5gに吹込み溶解させた溶液に(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン7.83g(20.24mmol、光学純度99.6%ee)とトルエン146.6gとからなる溶液を20℃で1時間で滴下した。同温で30分間攪拌した後、60℃に昇温し、同温で3時間攪拌した。20℃まで冷却し、得られた結晶をろ別し、トルエンで結晶を洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥させ、(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジン・2塩酸塩7.29g(20.27mmol、収率は定量的)を得た。結晶中の(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの光学純度は99.5%eeであった。

### 【0043】

#### 実施例8

(-)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン0.19g(0.49mmol、光学純度64.8%ee)とトルエン10.0gとからなる溶液に水7.0gと35%塩酸とメタノール1.0gを加え、60℃に昇温し、5時間攪拌した。得られた反応混合物の油層を分離した後、水層にトルエン10.0gを加え、27%水酸化ナトリウム水溶液2.15gを加え混合液のpHを12以上に調整した。水層を分離した後、油層に水を加えて洗浄し、水層を分離した。得られた油層の溶媒を留去

し、(−)−1−[ (4−クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンを結晶として 0.14 g (0.49 mmol、収率は定量的) で得た。光学純度は 67.4% ee であった。

## 【0044】

## 実施例 9

ラセミの 1−[ (4−クロロフェニル) フェニルメチル]−4−(tert−ブトキシカルボニル) ピペラジン 40.0 g (103.4 mmol) とトルエン 400 g を混合、溶解させた溶液に、L−(−)−O, O'−ジベンゾイル酒石酸・1水和物 38.9 g (103.4 mmol) とメタノール 23 g からなる溶液を 20°C で加えた。(+)−1−[ (4−クロロフェニル) フェニルメチル]−4−(tert−ブトキシカルボニル) ピペラジン・2 L−(−)−O, O'−ジベンゾイル酒石酸塩 0.02 g を種晶として加えた後、同温でトルエン 400 g を 2 時間かけて滴下した。同温で 1 時間攪拌した後、0°C まで 5 時間かけて冷却し、同温で 2 時間保温した。得られた結晶をろ別し、トルエン 80 g で結晶を洗浄し、(+)−1−[ (4−クロロフェニル) フェニルメチル]−4−(tert−ブトキシカルボニル) ピペラジン・2 L−(−)−O, O'−ジベンゾイル酒石酸塩と溶媒を含む結晶 66.6 g を得た。結晶中の(+)−1−[ (4−クロロフェニル) フェニルメチル]−4−(tert−ブトキシカルボニル) ピペラジンの光学純度は 70.9% ee であった。得られた結晶は乾燥せずに続く再結晶に使用した。

得られた(+)−1−[ (4−クロロフェニル) フェニルメチル]−4−(tert−ブトキシカルボニル) ピペラジン・2 L−(−)−O, O'−ジベンゾイル酒石酸塩と溶媒を含む結晶 60.0 g (光学純度 70.9% ee) をアセトニトリル 111 g に加え、55°C に昇温し、これを溶解させた。この溶液を 45°C まで冷却し、(+)−1−[ (4−クロロフェニル) フェニルメチル]−4−(tert−ブトキシカルボニル) ピペラジン・2 L−(−)−O, O'−ジベンゾイル酒石酸塩を種晶として加えた後、同温で 1 時間攪拌し、続いて 0°C まで 8 時間かけて冷却した。得られた結晶をろ別し、トルエン/アセトニトリル: 5/1 (v/v) で結晶を洗浄し、(+)−1−[ (4−クロロフェニル) フェニルメ

チル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2L-(-)-O, O' -ジベンゾイル酒石酸塩と溶媒を含む結晶 56.8g を得た。結晶中の (+)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンの光学純度は 93.0%ee であった。得られた結晶は乾燥せずに続く再結晶に使用した。

得られた (+)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2L-(-)-O, O' -ジベンゾイル酒石酸塩と溶媒を含む結晶 54.6g (光学純度 93.0%ee) をアセトニトリル 111g に加え、60℃に昇温し、これを溶解させた。この溶液を 50℃まで冷却し、(+)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2L-(-)-O, O' -ジベンゾイル酒石酸塩を種晶として加えた後、同温で 1 時間攪拌し、続いて 0℃まで 8 時間かけて冷却した。得られた結晶をろ別し、トルエン/アセトニトリル: 5/1 (v/v) で結晶を洗浄し、得られた結晶を減圧下に乾燥させ、(+)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2L-(-)-O, O' -ジベンゾイル酒石酸塩 31.0g (28.1mmol、ラセミの 1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンからの収率 31.3%) を得た。結晶中の (+)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンの光学純度は 98.3%ee であった。

融点: 134.6~135.7℃

#### 【0045】

#### 実施例 10

(+)-1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン・2D-(-)-O, O' -ジベンゾイル酒石酸塩 30.0g (27.2mmol、光学純度 98.3%ee) をトルエン 150g に懸濁させ、2.8%水酸化ナトリウム水溶液 155.4g (108.8mmol) を 20℃で加え、同温で 30 分間攪拌した。得られた反応混合物の水層

を分離した後、さらに1%水酸化ナトリウム水溶液155.4g(38.9mmol)を同温で加え、30分間攪拌した。水層を分離した後、水155.4gを加え洗浄しした後、水層を分離し、(+)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン含む溶液178.2gを得た。光学純度は98.0%eeであった。得られた溶液はそのまま続く反応に使用した。(一部を溶媒留去し、得られた(+)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンについて下記物性データを取得した。)

融点: 155.5~156.3℃

旋光度:  $[\alpha]_D^{25} +7.5^\circ$  (c = 0.2, トルエン)

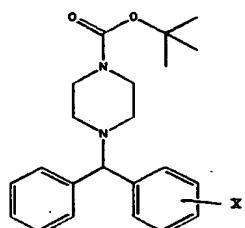
塩化水素ガス7.78g(213.3mmol)を酢酸エチル45.9gに吹込み溶解させた溶液に、得られた(+)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン含む溶液176.0g(光学純度98.0%ee)を20℃で1時間で滴下した。同温で30分間攪拌した後、60℃に昇温し、同温で3時間攪拌した。20℃まで冷却し、得られた結晶をろ別し、トルエンで結晶を洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥させ、(+)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジン・2塩酸塩8.51g(23.7mmol、(+)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン・2D-(-)-O,O'-ジベンゾイル酒石酸塩からの収率88.1%)を得た。結晶中の(+)-1-[4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの光学純度は98.4%eeであった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

【解決手段】 一般式 (1)



(1)

(式中、Xは、塩素原子、C1-C3アルキル基またはC1-C3アルコキシ基を示す。)

で示される4-(tert-butylcarbamoyl)phenyl groupを提供すること。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000002093]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号  
氏 名 住友化学工業株式会社